



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-179516

(43)Date of publication of application : 26.06.2002

(51)Int.Cl.

A61K 7/00  
A61K 31/05  
A61K 31/192  
A61K 31/195  
A61K 31/197  
A61K 31/201  
A61K 31/353  
A61K 31/355  
A61K 31/366  
A61K 31/375  
A61K 31/4375  
A61K 31/455  
A61K 31/7034  
A61K 33/04  
A61K 35/50  
A61K 35/78  
A61K 38/00  
A61K 45/06  
A61P 17/00

(21)Application number : 2000-378414

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 13.12.2000

(72)Inventor : SAITO YUKO  
OTA YUTAKA  
SUZUKI SATOSHI

## (54) SKIN-WHITENING COMPOSITION

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an external preparation for skin as a skin-whitening composition that inhibits elongation of the dendrite of melanocyte, increases the skin-whitening action of the melanin production inhibitor and is suitable as a preventive and improving agent effective for skin whitening, particularly for the pigment anomaly accompanied by inflammation or the pigment anomaly with freckles.

SOLUTION: One kind or two or more kinds of the extracts selected from dried mature stones of *Prunus armeniaca* in Rosaceae, dried rhizomes of *Sophora subprostrata* in Leguminosae, *Acorus calamus* in Araceae, *Thalictrum minus* in Ranunculaceae, *Coptis chinensis* in Ranunculaceae, dried fruits of *Phaseolus radiatus* in Leguminosae, dried rhizomes of *Nabostachys jatamansa* in Valerianaceae, *Nabostachys chinensis* in Valerianaceae, bark of *Phellodendron Chinese* in Rutaceae and dried leaf of *Prunus* in Rosaceae are formulated to external preparations for skin, for example, cosmetics and the like.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

**BEST AVAILABLE COPY**

Searching PAJ

application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-179516

(P2002-179516A)

(43) 公開日 平成14年6月26日 (2002.6.26)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

B 4 C 0 8 3

C 4 C 0 8 4

D 4 C 0 8 6

F 4 C 0 8 7

H 4 C 0 8 8

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-378414 (P2000-378414)

(22) 出願日 平成12年12月13日 (2000.12.13)

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72) 発明者 斉藤 優子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地

ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 太田 豊

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地

ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 鈴木 聡

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地

ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 美白用組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制し、且つメラニン産生抑制剤の美白作用を増強し、皮膚の美白、取分け、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段として好適な皮膚外用剤の提供。

【解決手段】 メラニン産生抑制剤の美白作用及びメラノサイトのデンドライトの伸長の抑制作用を有するのに優れたキョウニンの成熟種子乾燥物、広豆根及び／又は山豆根、ショウブ、アキカラマツ、オウレンの乾燥根茎、緑豆の乾燥果実、甘松、甘松香の乾燥根茎、オウバクの樹皮、モモの乾燥葉からのエッセンスを化粧品等の皮膚外用剤へ含有させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 メラノサイトのデンドライドの伸長抑制剤及びメラニン産生抑制剤とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項2】 メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤が、生薬のエッセンス、ベルベリン、ベルベリン誘導体又は生理的に許容されるそれらの塩から選ばれる一種乃至は二種以上であることを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 メラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を有する生薬のエッセンスの起源植物が、バラ科(Rosaceae) キョウニン(学名: *Prunus armeniaca* L. var. *ansu axim* の成熟種子乾燥物)、マメ科(Leguminosae)の広豆根及び/又は山豆根(学名: *Sophora subprostrata* の乾燥根茎)、サトイモ科(Araceae)のショウブ、(学名: *Acorus calamus* Lの乾燥根茎)、キンボウゲ科(Ranunculaceae)のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hypoleucum* の乾燥根茎)、キンボウゲ科(Ranunculaceae)のオウレン(学名: *Coptis chinensis* Franchの乾燥根茎)、マメ科(Leguminosae)の緑豆(学名: *Phaseolus radiatus* L. の乾燥果実)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松(学名: *Nabostachys jatamane* の乾燥根茎)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松香(学名: *Narbostachys chinensis* の乾燥根茎)、ミカン科(Rutaceae)オウバク(学名: *Phellodendron chinese* Schn. の樹皮)、バラ科(Rosaceae)のモモノハ(*Prunus persica* Batschの乾燥葉)のエッセンスから選ばれる一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 エッセンスが極性溶剤の抽出物乃至はその溶媒除去物であることを特徴とする、請求項1～3の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 メラニン産生抑制剤が、アルブチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、ポリフェノール、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、フェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、イソフェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エスクレチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(エスクレシド)、タンニン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸、アスコルビン酸硫酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、(アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸カルシウム、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸マグネシウム、アスコルビン酸リン酸ナトリウム、アスコルビン酸グルコシド、6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシド)、コウジ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エラグ酸、その誘導体及

び/又は生理的に許容されるそれらの塩、パントテイン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アルキルレゾルシノール、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(4-n-ブチルレゾルシノール及び/又は生理的に許容されるそれらの塩)、ビタミンE、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ビタミンEニコチネート、ビタミンEリノレート)、ニコチン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジルなど)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(乳酸、クエン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシオクタン酸、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、プラセンタエキス、リノール酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、トラネキサム酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、グルタチオン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、コロイドイオウ、誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、リキリチン、誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩の一種乃至は、二種以上から選ばれるメラニン産生抑制剤を含有することを徴とする請求項1～4の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 請求項5記載のメラニン産生抑制剤の生理的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、トリイソプロパノールアミン塩、から選ばれる一種乃至は二種以上から選ばれることを特徴とする、請求項1～5の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項7】 メラニン産生抑制剤の生薬のエッセンスの起源植物が、クララ(苦参:クジン)、桑白皮、ユキノシタ、人参、サイシン、シラカバ、オウゴン、アルニカ、アルテア、アロエ、オウゴン、エンメイソウ、カミツレ、カンゾウ、クチナシ、ゲンノショウコウ、シコン、ショウマ、センキュウ、サイコ、山茶花、ニンニク、ハトムギ、レイシ、ログウッド、イタドリ、ハチジョウイタドリ、オオイタドリのエッセンスから選ばれる一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、請求項1～6の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項8】 請求項5記載の誘導体が、配糖体、エステル体、アシル化体、アルキル体、生理的に許容される塩の一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、請求項1～7の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項9】 請求項5及び7記載のメラニン産生抑制剤の美白作用のメカニズムが、チロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用、メラニン色素沈着抑制作用の何れかであることを特徴とする、請求項1～8に記載の皮膚外用剤。

【請求項10】美白用であることを特徴とする、請求項1～9の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項11】化粧料であることを特徴とする、請求項1～10の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びメラニン産生抑制剤を含有する化粧料などの皮膚外用剤に関し、更に詳細には、美白用の化粧料として好適な、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びメラニン産生抑制剤を含有させることにより、紫外線に対する防御作用とメラノサイトとマクロファージの相互作用を抑制するのに好適な、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】化粧料などの皮膚外用の組成物は、皮膚のくすみや肌荒れなどの皮膚に好ましくない状況を改善したり、その様な状況が起こらないように予防したりする目的で使用されているが、化学物質によるストレスや精神的なストレスの急増している現代に於いては、この様なストレスなどが原因となって、この様な皮膚外用の組成物の使用ができない人が多くなってきている。即ち、皮膚外用の組成物の使用時の物理的・化学的刺激に耐えられなかったり、この様な組成物の化学的な刺激に耐えられなかったりするものである。化粧料などの皮膚外用の組成物は通常の人には全く害がないばかりか、上記の如くのように皮膚に好ましい働きをするものであるが、敏感肌の人にはこの様な効果は期待できないといえる。しかしながら、敏感肌の人であっても、皮膚のお手入れは、できうる限りは必要であり、この様な人たちが使用しうる可能性の高い皮膚外用の組成物の開発が望まれていた。

【0003】皮膚外用剤の内でも、美白化粧料については、この様な傾向は著しく、敏感肌の人でも安全に使用できる美白剤を求めて、種々検討されている。美白剤の美白作用のメカニズムとして、第一に、皮膚の黒化、シミ、ソバカスの予防として、紫外線カット剤（サンスクリーン剤）による作用があり、古くから化粧品クリーム、乳液、化粧水、ファンデーション等に配合される事により紫外線に対して物理的・化学的に肌を守るものであり、これらは、1) 紫外線の光エネルギーを吸収して熱や可視光線などの皮膚に障害を起こすことの少ない電磁波にエネルギーを変換する紫外線吸収剤と呼ばれるものがあり、例えば、パラアミノ安息香酸（PABA、商品名：エスカロール507）、ケイヒ酸（商品名：パラソールMCX）、サリチル酸（商品名：ホモサレート）及びそのエステルである、又、2) 紫外線を反射や錯乱させることで皮膚に到達する紫外線の量を少なくする紫外線錯乱剤がある、例えば、酸化チタンや酸化亜鉛及び

そのエステルなどがある。紫外線カット剤は、極めて有用な物理的・化学的光防御剤であるが、時に光アレルギー反応を起こすことや、使用状況によっては汗などにより取れやすいことなど難点も残されている。従って、安全性や効率を考慮して塗布されることが求められている。

【0004】美白剤の美白作用のメカニズムとしては、大きくはメラニン産生抑制作用をメカニズムとするものが代表的であり、上記の紫外線吸収作用に次いで、第二のメカニズムとなっている。この作用を更に詳細に分類すれば、チロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用などを有する物質が知られており、アスコルビン酸、ヒドロキノン、アルブチン、コウジ酸、パントテインとその誘導体及びその塩、又は、マメ科クララ（苦参；クジン）のクジンエキスなどは、チロシナーゼ活性阻害作用をメカニズムとされていることも知られている。

【0005】美白剤の美白作用のメカニズムとして本発明者らにより、第三のメカニズムが見いだされた。即ち、メラニンがメラノサイトで産生され、表皮細胞に移動していく事を阻害する物質である。即ち、メラニン顆粒の移動には、マクロファージが関与しており、これを阻害することにより美白効果が得られると言うメカニズムである。かかるマクロファージの関与については、メラノサイトのデンドライトの伸長因子（DEF）を産生することにより為されていることが指摘されているが、この様な伸長因子の働きを抑制する試みや、抑制することによりメラノサイトのデンドライトの伸長を抑制すること、該デンドライトの伸長抑制により、メラニン顆粒の移動を抑制し、皮膚が黒化するのを防ぐ試みは従来は全く為されていなかった。

【0006】他方、メラノサイトによって産生されるメラニン顆粒の異常によって生じる色素異常の解決方法として、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制に着目したものは本発明者以外にはなく、この様なメカニズムにより、光の関与する色素異常であって、炎症を伴う色素異常症の予防や改善などの対応に有用であることは全く知られていない。又、この様な色素異常に対して、従来良く知られているアスコルビン酸などのメラニン生成阻害剤の効果と別のメカニズムであり、これらを組み合わせると相乗的な効果が得られることも全く知られていない。

【0007】更に、バラ科(Rosaceae) キョウニン(学名：Prunus armeniaca L. var. ansuaxim.の成熟種子乾燥物)、マメ科(Leguminosae)の広豆根及び／又は山豆根(学名：Sophora subprostrataの乾燥根茎)、サトイモ科(Araceae)のショウブ(学名：Acorus calamus Lの乾燥根茎)、キンボウゲ科(Ranunculaceae)のアキカラマツ(学名：Thalictrum minus var. hypoleucumの乾燥根茎)、キンボウゲ科(Ranunculaceae)のオウレン(学

名: *Coptis chinensis* Franchの乾燥根茎)、マメ科(Leguminosae)の緑豆(学名: *Phaseolus radiatus* L.の乾燥果実)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松(学名: *Nabostachys jatamanse*の乾燥根茎)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松香(学名: *Narbostachys chinesis*の乾燥根茎)、ミカン科(Rutaceae)オウバク(学名: *Phellodendron chinese* Schn.の樹皮)、バラ科(Rosaceae)のモモノハ(*Prunus persica* Batschの乾燥葉)のエッセンスやベルベリン、ベルベリン誘導体又は生理的に許容されるそれらの塩が、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用することさえ知られていなかった。

【0008】一方、アルブチン及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、ポリフェノール及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、フェルラ酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、イソフェルラ酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、エスクレチン及び／又はその誘導体(エスクレシド)、又は生理的に許容されるそれらの塩、タンニン酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸、アスコルビン酸硫酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩が、(アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸カルシウム、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸マグネシウム、アスコルビン酸リン酸ナトリウム、アスコルビン酸グルコシド、6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシド)、コウジ酸及び／又は生理的に許容されるそれらの塩、エラグ酸及び／その誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、パントテイン酸及びその誘導体／又は生理的に許容されるそれらの塩、アルキルレゾルシノール及びその誘導体／又は生理的に許容されるそれらの塩(4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩)、ビタミンE及びその誘導体／又は生理的に許容されるそれらの塩(ビタミンEニコチネート、ビタミンEリノレートなど)ニコチン酸及びその誘導体／又は生理的に許容されるそれらの塩(ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジルなど)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸類及びその誘導体／又は生理的に許容されるそれらの塩(乳酸、クエン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシオクタン酸など)、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、プラセンタエキス、リノール酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、トラネキサム酸及び／又はその誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、グルタチオン及び／その誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、コロイドイオウ及び／その誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、リキリチン及び／その誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩。生理的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム

塩、バリウム塩、アンモニウム塩、ものエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、トリイソプロパノールアミン塩。

【0009】更に、クララ(苦参;クジン)、桑白皮、ユキノシタ、人参、サイシン、シラカバ、オウゴン、アルニカ、アルテア、アロエ、オウゴン、エンメイソウ、カミツレ、カンゾウ、クチナシ、ゲンノショウコウ、シコン、ショウマ、センキュウ、サイコ、山茶花、ニンニク、ハトムギ、レイシ、ログウッド、イタドリ、ハチジョウイタドリ、オオイタドリを起源植物とする生薬のエッセンスが、メカニズムとして、チロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用、メラニン色素沈着抑制作用の何れかである事は知られていた。

【0010】しかし、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用のある生薬のエッセンスやベルベリン、ベルベリン誘導体及び、上記メラニン産生抑制剤と共に皮膚外用剤に含有させ組み合わせる技術により、美白作用が著しく向上することも全く知られていなかった。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明はこの様な状況下為されたものであり、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制作用を有し、且つメラニン産生抑制剤のチロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用、メラニン色素沈着抑制作用による美白作用を増強し、皮膚の美白に好適な、取り分け、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段として好適な皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0012】

【課題の解決手段】この様な状況に鑑みて、本発明者らは、皮膚の美白に好適な、取り分け、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段であるメラノサイトのデンドライト伸長抑制作用を有するエッセンスとメラニン産生抑制剤とを含有し美白作用を増強する物質及び美白作用を有する皮膚外用剤を求め、鋭意研究努力を重ねた結果、バラ科(Rosaceae)キョウニン(学名: *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* axim.の成熟種子乾燥物)、マメ科(Leguminosae)の広豆根及び／又は山豆根(学名: *Sophora subprostrata*の乾燥根茎)、サトイモ科(Araceae)のショウブ(学名: *Acorus calamus* L.の乾燥根茎)、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hy poleucum*の乾燥根茎)、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のオウレン(学名: *Coptis chinensis* Franchの乾燥根茎)、マメ科(Leguminosae)の緑豆(学名: *Phaseolus radiatus* L.の乾燥果実)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松(学名: *Nabostachys jatamanse*の乾燥根茎)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松香(学名: *Narbostach*

ys chinesisの乾燥根茎)、ミカン科(Rutaceae)オウバク(学名: Phellodendron chinese Schn. の樹皮)、バラ科(Rosaceae)のモモノハ(Prunus persica Batschの乾燥葉)のエッセンス及び/又はベルベリン、ベルベリン誘導体又は生理的に許容されるそれらの塩にメラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を見だし、更に、メラニン産生抑制剤を含有させた皮膚外用剤に著しい美白作用を有する事を見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

(1) メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤及びメラニン産生抑制剤とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

(2) メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤が、生薬のエッセンス、ベルベリン、ベルベリン誘導体又は生理的に許容されるそれらの塩から選ばれる一種乃至は二種以上であることを特徴とする、(1)に記載の皮膚外用剤。

(3) メラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を有する生薬のエッセンスの起源植物が、バラ科(Rosaceae)

キョウニン(学名: Prunus armeniaca L. var. ansu ax im. の成熟種子乾燥物)、マメ科(Leguminosae)の広豆根及び/又は山豆根(学名: Sophora subprostrataの乾燥根茎)、サトイモ科(Araceae)のショウブ、(学名: Acorus calamus Lの乾燥根茎)、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のアキカラマツ(学名: Thalictrum minus var. hypoleucumの乾燥根茎)、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のオウレン(学名: Coptis chinensis Franchの乾燥根茎)、マメ科(Leguminosae)の緑豆(学名: Phaseolus radiatus L. の乾燥果実)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松(学名: Nabostachys jatamaneの乾燥根茎)、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松香(学名: Nabostachys chinesisの乾燥根茎)、ミカン科(Rutaceae)オウバク(学名: Phellodendron chinese Schn. の樹皮)、バラ科(Rosaceae)のモモノハ(Prunus persica Batschの乾燥葉)のエッセンスから選ばれる一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、(1)又は(2)に記載の皮膚外用剤。

(4) (3)記載のエッセンスが極性溶剤抽出物及び/又はその溶剤除去物であることを特徴とする、(1)～(3)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(5) メラニン産生抑制剤が、アルブチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、ポリフェノール、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、フェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、イソフェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エスクレチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(エスクレシド)、タンニン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸、アスコルビン酸硫酸、その誘導体及び/

又は生理的に許容されるそれらの塩、(アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸カルシウム、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸マグネシウム、アスコルビン酸リン酸ナトリウム、アスコルビン酸グルコシド、6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシド)、コウジ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エラグ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、パントテイン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アルキルレゾルシノール、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(4-n-ブチルレゾルシノール及び/又は生理的に許容されるそれらの塩)、ビタミンE、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ビタミンEニコチネート、ビタミンEリノレート)、ニコチン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジルなど)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(乳酸、クエン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシオクタン酸、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、プラセンタエキス、リノール酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、トラネキサム酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、グルタチオン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、コロイドイオウ、誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、リキリチン、誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩の一種乃至は、二種以上から選ばれるメラニン産生抑制剤を含有することを徴とする(1)～(4)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(6) (5)に記載のメラニン産生抑制剤の生理的に許容される塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、トリイソプロパノールアミン塩、から選ばれる一種乃至は二種以上から選ばれることを特徴とする、(1)～(6)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(7) メラニン産生抑制剤の生薬のエッセンスの起源植物が、クララ(苦参: クジン)、桑白皮、ユキノシタ、人参、サイシン、シラカバ、オウゴン、アルニカ、アルテア、アロエ、オウゴン、エンメイソウ、カミツレ、カンゾウ、クチナシ、ゲンノショウコウ、シコン、ショウマ、センキュウ、サイコ、山茶花、ニンニク、ハトムギ、レイシ、ログウッド、イタドリ、ハチジョウイタドリ、オオイタドリのエッセンスから選ばれる一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、(1)～(6)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(8) (5)に記載の誘導体が、配糖体、エステル体、

アシル化体、アルキル体、生理的に許容される塩の一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする、(1)～(7)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(9)(5)及び(7)に記載のメラニン産生抑制剤の美白作用のメカニズムが、チロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用、メラニン色素沈着抑制作用の何れかであることを特徴とする、(1)～(8)に記載の皮膚外用剤。

(10)美白用であることを特徴とする、(1)～

(9)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

(11)化粧品であることを特徴とする、(1)～(10)の何れか一つに記載の皮膚外用剤。

### 【0013】

【発明の実施の形態】(1)本発明の美白用の皮膚外用剤の必須成分であるメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤

本発明の美白用の皮膚外用剤は、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤である各種植物のエッセンスやベルベリン、ベルベリン誘導体を一種乃至は二種以上含有することを特徴とする。メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤は、起源植物により抽出される部位が異なり、即ち、該伸長抑制剤をより多く含有する部位からのエッセンスを得るのが効果的である。次に、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制物質を多く含有する起源植物体の部位を示す。バラ科(Rosaceae)キョウニン(学名: *Prunus armeniaca* L. var. *ansu axim.*)の成熟種子乾燥物、マメ科(Leguminosae)の広豆根及び/又は山豆根(学名: *Sophora subprostrata*)の乾燥根茎、サトイモ科(Araceae)のショウブ(学名: *Acorus calamus* L.)の乾燥根茎、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hypoleucum*)の乾燥根茎、キンポウゲ科(Ranunculaceae)のオウレン(学名: *Coptis chinensis* Franch.)の乾燥根茎、マメ科(Leguminosae)の緑豆(学名: *Phaseolus radiatus* L.)の乾燥果実、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松(学名: *Nabostachys jatamense*)の乾燥根茎、オミナエシ科(Valerianaceae)の甘松香(学名: *Narbostachys chinesis*)の乾燥根茎、ミカン科(Rutaceae)オウバク(学名: *Phellodendron chinense* Schn.)の樹皮、バラ科(Rosaceae)のモモノハ(*Prunus persica* Batsc)の乾燥葉から得るのが、より多くメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤を有するエッセンスとして好ましい。

【0014】ここで、エッセンスとは、かかる植物の植物体それ自身、植物体を乾燥或いは細切、粉碎など加工した加工物、植物体乃至はその加工物を溶媒で抽出した抽出物、抽出物の溶媒を除去した、溶媒除去物、抽出物乃至はその溶媒除去物をカラムクロマトグラフィーや液液抽出で精製した精製分画物などの総称を意味する。これらの内、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤としては、植物体の溶媒抽出物乃至はその溶媒除

去物が好ましく例示でき、かかる溶媒としては、極性溶媒が特に好ましく例示できる。この様な極性溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、1, 3-ブタンジオール、プロピレングリコールなどのアルコール類、酢酸エチルや蟻酸メチルなどのエステル類、アセトンやメチルエチルケトンなどのケトン類、クロロホルムや塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのエーテル類から選ばれる1種乃至は2種以上が好ましく例示できる。これらの内、特に好ましいものは、水及び/又はアルコール類である。この様な抽出物を作成するには、植物体乃至はその加工物に1～10倍量の溶媒を加え、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。しかる後に、不溶物を濾過などで除去し、必要に応じて減圧濃縮や凍結乾燥により溶媒除去することが出来る。例えば、オミナエシ科の甘松(*Nabostachys jatamense*)及び/又は、甘松香(*Narbostachys chinesis*)の乾燥根茎の場合、乾燥根茎部分をメタノール抽出後、濾過紙、減圧濃縮する、そして場合によって凍結乾燥するのがエッセンスとして特に好ましい。それは、甘松と甘松香の場合、根茎の部分がメラノサイトのデンドライトの伸長抑制成分が多く含まれており、特に好ましいからである。かくして得られた、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤である、オミナエシ科の甘松(*Nabostachys jatamense*)及び/又は、甘松香(*Narbostachys chinesis*)の乾燥根茎のエッセンスやベルベリン、ベルベリン誘導体はそのままでも塩としても使用することが出来る。

【0015】塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定無く使用することが出来、例えば、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミンやトリエチルアミンなどの有機アミン塩、リジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸塩などが好ましく例示できる。特に、ベルベリン誘導体としては、ベルベリン、タンニン酸ベルベリン、硫酸ベルベリン、塩化ベルベリン等は、入手し易さの面、又、医薬品として実績があり、市販されているので、これらを本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤として用いることが特に好ましい。又、これらベルベリン、ベルベリン酸誘導体及びそれらの生理的に許容される塩は何れも取り分け優れたメラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を有する。

【0016】本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤は唯一種を含有させることも出来るし、2種以上を組み合わせて含有させることも出来る。何れも、メラノサイトがデンドライトを伸長するのを抑制する作用に優れ、以て、メラノサイトより皮膚組織へメラニン顆粒が移動するのを抑制し、この様なメラニン顆粒の移動をメカニズムとする、光照射時に生じる、炎症を伴った

黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用を有する。この様な作用は、マクロファージが放出するメラノサイトのデンドライトの伸長因子がメラノサイトに働きかけるのを阻害することを機序としていると考えられる。勿論、色素異常が、メラニン顆粒の産生にあたってこの様なルートをとることから、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、光照射による炎症を伴った黒化やソバカス以外の色素異常も抑制するが、この様な色素異常は他の手段でも予防や改善が可能であるため、本発明の効果の特徴は前記の光照射時に生じる、炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用と言える。本発明の特徴である美白作用を有する皮膚外用剤として、メラニン産生抑制剤とメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を組み合わせることにより、美白作用の相乗効果及び相加効果が期待できるので、皮膚外用剤中に組み合わせ配合することも可能であり、本発明の技術的範囲に属する。本発明の皮膚外用剤における、本発明のデンドライトの伸長抑制剤を組成物に含有させる場合、好ましい含有量は、0.001～10重量%であり、更に好ましくは、0.05～5重量%である。これは少なすぎるとメラニン産生抑制剤との相乗作用を発揮しない場合があり、多すぎても相乗効果は頭打ちになり、処方自由度を損なうことがあるからである。

【0017】(2) 本発明の皮膚外用剤の必須成分であるメラニン産生抑制剤

本発明の美白用の皮膚外用剤は、メラニン産生抑制剤の一種乃至は2種以上を必須成分として含有することを特徴とする。美白作用を有するものとして、メカニズムを考慮すると、チロシナーゼ活性阻害作用、チロシナーゼ類似蛋白生成阻害作用、 $\alpha$ -MSH阻害作用、メラニン色素沈着抑制作用の何れかである。古くから化粧品クリーム、乳液、エッセンス、化粧水、ファンデーション等に配合される事により美白作用を持ち皮膚の黒化やくすみ、しみ、そばかすを抑制する。第一に、美白物質として、人工的に合成された物質があげられる。例えば、アルブチン、アルブチン誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、ポリフェノール、ポリフェノール誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、フェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、イソフェルラ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エスクレチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(エスクレシド)、タンニン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸、アスコルビン酸硫酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸カルシウム、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸硫酸マグネシウ

ム、アスコルビン酸リン酸ナトリウム、アスコルビン酸グルコシド、6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシド)。コウジ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、エラグ酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、パントテイン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、アルキルレゾルシノール、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(4-n-ブチルレゾルシノール)、ビタミンE、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ビタミンEニコチネート、ビタミンEリノレートなど)ニコチン酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩(ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジルなど)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、その誘導体(乳酸、クエン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシオクタン酸、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、プラセンタエキス、リノール酸、トラネキサム酸、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、グルタチオン及び/その誘導体、又は生理的に許容されるそれらの塩、コロイドイオウ、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩、リキリチン、その誘導体及び/又は生理的に許容されるそれらの塩の一種乃至は、二種以上から選ばれることを特徴とするメラニン産生抑制剤。更に、生理的に許容されるそれらの塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩、ものエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、トリイソプロパノールアミン塩。第二として、美白物質が、生薬のエッセンス等が知られており、かかる生薬が、クララ(苦参:クジン)、桑白皮、ユキノシタ、人参、サイシン、シラカバ、オウゴン、アルニカ、アルテア、アロエ、オウゴン、エンメイソウ、カミツレ、カンゾウ、クチナシ、ゲンノショウコウ、シコン、ショウマ、センキュウ、サイコ、山茶花、ニンニク、ハトムギ、レイシ、ログウッド、イタドリ、ハチジョウイタドリ、オオイタドリから一種乃至は二種以上選ばれることを特徴とするメラニン産生抑制剤。また、本発明のメラニン産生抑制剤は、他の薬効を有するメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤と組み合わせて皮膚外用剤に配合させることにより美白効果の相乗作用、相加作用が期待されるので、この様な美白作用の目的で含有させることも、本発明の技術的範囲に属する。本発明の皮膚外用剤における、メラニン産生抑制剤の好ましい含有量は、0.01～10重量%であり、更に好ましくは、0.1～5重量%である。これは少なすぎるとメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤との相乗作用を発揮しない場合があり、多すぎても相乗効果は頭打ちになり、処方自由度を損なうことがあるからである。

【0018】(3) 美白作用を有する皮膚外用の組成物  
本発明の美白作用を有する皮膚外用の組成物は、メラニ

ン産生抑制剤及びメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤の一種乃至は二種以上を含有することを特徴とする。この様な構成を取ることににより、美白効果が著しく向上し、少ない投与量でも優れた効果を発揮できるので、敏感肌の人などに於いても肌トラブルを起こす可能性が低い特質を有している。ここで、本発明で言う、皮膚外用の組成物とは、皮膚に外用で適用される組成物の総称を意味し、例えば、化粧品、皮膚外用医薬、パップ剤等が例示できる。これらの中で、本発明を適用するのに特に好適なものは、化粧品と皮膚外用医薬である。中でも、化粧品はその必要性の面から特に好ましい。更に、加えて、本発明の皮膚外用の組成物は、刺激性が弱く、且つ、美白作用も有しており、敏感肌でこの様な作用を期待する人に好適である。

【0019】本発明のメラニン産生抑制剤とメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤は、抗炎症剤として知られる、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム等を配合させれば相乗効果により日光による炎症を伴う黒化症に有意義である。

【0020】本発明の皮膚外用の組成物に於いては、上記の必須成分以外に、通常この様な組成物で使用する任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、1，3-ブタンジオール等の多価アルコール類、エタノール、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を例示することができる。これらの内、特に好ましい任意成分としては、保湿剤としてグリセリン、増粘剤としてカルボキシビニルポリマー及び／又はその塩が例示できる。グ\*

\* リセリンの好ましい含有量は1～10重量%であり、更に好ましくは2～5重量%である。これは、この量範囲に於いてトラブル発生抑制作用が著しく得られるからである。又、カルボキシビニルポリマーの塩としてはアルカリ金属塩と有機アミン塩が好ましく例示でき、中でもカリウム塩とナトリウム塩が安定性への寄与の面で特に好ましい。カルボキシビニルポリマー及び／又は、その塩は総量で0.1～1重量%含有するのが安定化と安全性のバランスから好ましい。これらの任意成分と必須成分とを常法に従って処理することにより、本発明の組成物は製造することができる。

【0021】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ限定されるものではない。

【0022】<実施例1>以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用組成物である乳液（化粧品）を作成した。即ち、イ、ロ及びハの成分を80℃に加熱し、イに徐々にロを攪拌しながら加え、更に、ハを徐々に攪拌しながら加え中和した後、ホモキサーにより乳化粒子を均一化し乳液を得た。このもののキョウニンの成熟種子乾燥物のエッセンスをスクワランに変えた比較例1と6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシドを水に置換した比較例2も作成した。これらのサンプルを人の上腕内側部を用いた試験で効果を比較した。即ち、上腕内側部に2cm×2cmの部位を4つ作成し、各部位に最少紅斑量の1.2倍の紫外線を照射し、照射後48時間に色素沈着を確認し、これらの部位を1つは実施例1の乳液で、1つは比較例1の乳液で、1つは比較例2の乳液で、残る一つは無処理で、1日1回0.01mlを塗布して、10日間処理した。最後の投与の2週間後に周囲の照射していない部位との色差を求めた。結果を表1に示す。この表より、本発明の皮膚外用剤が優れた美白作用を有しており、この作用が本発明の2種の必須成分の組み合わせに起因することがわかる。

イ	
スクワラン	10 重量部
ソルビタンセスキステアレート	2 重量部
キョウニンの成熟種子乾燥物のエッセンス	1 重量部
ブチルパラベン	0.1 重量部
ロ	
1，3-ブタンジオール	5 重量部
キサンタンガム	0.1 重量部
カルボキシビニルポリマー	0.2 重量部
メチルパラベン	0.1 重量部
6-アシルアスコルビン酸-2-グルコシド	1 重量部
水	50 重量部
ハ	
水酸化カリウム	0.1 重量部

水

【0023】

【表1】

サンプル	色差 (ΔE)
無処置	2.55
実施例1	0.98
比較例1	1.65
比較例2	1.77

【0024】＜実施例2＞以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用組成物である乳液（化粧料）を作成した。即ち、イ、ロ及びハの成分を80℃に加熱し、イに徐々にロを攪拌しながら加え、更に、ハを徐々に攪拌しながら加え中和した後、ホモミキサーにより乳化粒子を均一化し乳液を得た。このもののオウバク、の樹皮のエッセンスをスクワランに変えた比較例3と4-n-ブチ\*

イ

スクワラン

ソルビタンセスキステアレート

オウバク、の樹皮のエッセンス

ブチルパラベン

ロ

1, 3-ブタンジオール

キサンタンガム

カルボキシビニルポリマー

メチルパラベン

4-n-ブチルレゾルシノール

水

ハ

水酸化カリウム

水

【0025】

【表2】

サンプル	色差 (ΔE)
無処置	2.41
実施例2	1.01
比較例3	1.71
比較例4	1.69

【0026】＜実施例3～11＞下記に示す、処方に従って乳液を作成した。即ち、イ、ロ、ハをそれぞれを70℃に加熱し、イにロを加え中和し、これに攪拌しながら※40

イ

1, 2-ペンタンジオール

アルブチン

1, 3-ブタンジオール

グリセリン

アクリル酸・メタクリル酸アルキルコポリマー

フェノキシエタノール

水

メラノサイトのデンドライド伸長抑制剤\*

ロ

30.4重量部

\*ルレゾルシノールを水に置換した比較例4も作成した。

これらのサンプルを人の上腕内側部を用いた試験で効果を比較した。即ち、上腕内側部に2cm×2cmの部位を4つ作成し、各部位に最少紅斑量の1.2倍の紫外線を照射し、照射後48時間に色素沈着を確認し、これらの部位を1つは実施例2の乳液で、1つは比較例3の乳液で、1つは比較例4の乳液で、残る一つは無処理で、1日1回0.01mlを塗布して、10日間処理した。

最後の投与の2週間後に周囲の照射していない部位との色差を求めた。結果を表2に示す。この表より、本発明の皮膚外用剤が優れた美白作用を有しており、この作用が本発明の2種の必須成分の組み合わせに起因することがわかる。

10 重量部

2 重量部

1 重量部

0.1重量部

5 重量部

0.1重量部

0.2重量部

0.1重量部

1 重量部

50 重量部

0.1重量部

30.4重量部

※らハを徐々に加え乳化し、攪拌冷却し、本発明の乳液を得た。これらのサンプルについて上記実施例1、2と同様に検討した結果を表3に示す。比較例5として、メラノサイトのデンドライド伸長抑制剤を水に置換したもの、比較例6として、アルブチンを水に置換したものを。尚、各種生薬のエッセンスは、メタノール抽出後、溶媒を除去したものである。これより、本発明のメラニン産生抑制剤及びメラノサイトのデンドライドの伸長抑制剤を含有する皮膚外用剤は、皮膚の黒化に対して有効であることが分かる。

5 重量部

1 重量部

5 重量部

3 重量部

0.6重量部

0.2重量部

30 重量部

1 重量部

17

10%水酸化カリウム水溶液  
水

ハ

スクワラン

ホホバ油

ジメチコン

\* 詳細は表3に示す。

3 重量部  
35.2 重量部

5 重量部

5 重量部

6 重量部

【0027】

【表3】

実施例	メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤	色相 (ΔE)
実施例		2.51
比較例5	β-カレクドリン伸長抑制剤を水置換	1.58
比較例6	アルブチンを水置換	1.42
実施例3	山豆根のメタノール抽出物	1.01
実施例4	オウレンのメタノール抽出物	1.14
実施例5	緑豆のメタノール抽出物	1.08
実施例6	オオバクのメタノール抽出物	1.15
実施例7	甘松又は、甘松香のメタノール抽出物	1.21
実施例8	モモノハのメタノール抽出物	1.09
実施例9	アキカラマツのメタノール抽出物	1.11
実施例10	キョウニンのメタノール抽出物	1.07
実施例11	シコウブのメタノール抽出物	1.14

【0028】＜実施例10～45＞下記に示す、処方に\*

イ

1, 2-ペンタンジオール

メラニン産生抑制剤\*

1, 3-ブタンジオール

グリセリン

アクリル酸・メタクリル酸アルキルコポリマー

フェノキシエタノール

水

モモノハの乾燥葉のエッセンス

ロ

10%水酸化カリウム水溶液

水

ハ

スクワラン

ホホバ油

ジメチコン

\* 詳細は表4に示す。

5 重量部

1 重量部

5 重量部

3 重量部

0.6 重量部

0.2 重量部

30 重量部

1 重量部

3 重量部

35.2 重量部

5 重量部

5 重量部

5 重量部

6 重量部

\* 従って乳液を作成した。即ち、イ、ロ、ハをそれぞれを70℃に加熱し、イにロを加え中和し、これに攪拌しながらハを徐々に加え乳化し、攪拌冷却し、本発明の乳液を得た。これらのサンプルについて上記実施例1、2と同様に検討した結果を表に示す。比較例7として、メラニン産生抑制剤を水に置換したもの、比較例8として、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤であるモモノハのエッセンスを水に置換したものをを用いた。これより、本発明のメラニン産生抑制剤及びメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤を含有する皮膚外用剤は、皮膚の黒化に対して有効であることが分かる。

【0029】

【表4】

実施例	メラニン産生抑制剤	色度 (ΔE)
無処理		2.51
比較例7	メラニン産生抑制剤を水に懸濁	1.45
比較例8	モモノハのエッセンスを水に懸濁	1.58
実施例10	ポリフェノール	1.09
実施例11	フェルラ酸	1.13
実施例12	イソフェルラ酸	1.11
実施例13	エスクレシド	1.19
実施例14	タンニン酸	1.06
実施例15	アスコルビン酸リン酸マグネシウム	1.14
実施例16	アスコルビン酸グルコシド	1.17
実施例17	コウジ酸	1.19
実施例18	エラグ酸	1.09
実施例19	バントニン酸	1.18
実施例20	ビタミンEニコチネート	1.12
実施例21	ニコチン酸ベンジル	1.21
実施例22	γ-アミノノードロキシ酸	1.18
実施例23	ブラスンタキス	1.10
実施例24	リキリチン	1.01
実施例25	黒白皮のエッセンス	1.14
実施例26	ユキノシタのエッセンス	1.21
実施例27	シロカバのエッセンス	1.04
実施例28	オウゴンエッセンス	1.18
実施例29	サイシンのエッセンス	1.19
実施例30	アルニカのエッセンス	1.06
実施例31	エンメイソウのエッセンス	1.11
実施例32	カミツレのエッセンス	1.08
実施例33	センキュウのエッセンス	1.11
実施例34	イタドリエッセンス	1.08
実施例35	レイシのエッセンス	1.10
実施例36	クダナシのエッセンス	1.11
実施例37	アルテアのエッセンス	1.09
実施例38	山茶花のエッセンス	1.18
実施例39	ゲンノショウコウのエッセンス	1.07
実施例40	ロッグウッドのエッセンス	1.12
実施例41	ショウマのエッセンス	1.19
実施例42	サイコのエッセンス	1.21
実施例43	カンゾウのエッセンス	1.13
実施例44	ハトムギのエッセンス	1.20
実施例45	ハチジョウイタドリエッセンス	1.18

メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤\*

1, 3ブタンジオール

グリセリン

クエン酸ナトリウム

コウジ酸

メチルパラベン

エタノール

水

\*は、表5に示す。

【0031】

【表5】

実施例	メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤	平均色度
実施例46	キウニンのエッセンス	0.98
実施例47	広豆根及び/又は山豆根のエッセンス	1.21
実施例48	ショウブのエッセンス	1.01
実施例49	アキカラマツのエッセンス	0.77
実施例50	オウレンのエッセンス	0.89
実施例51	緑豆のエッセンス	1.12
実施例52	甘松のエッセンス	1.06
実施例53	甘松香のエッセンス	0.86
実施例54	オウバクのエッセンス	0.98
実施例55	モモノハのエッセンス	0.97

【0032】＜実施例56～65＞以下に示す処方外用医薬組成物を作成した。即ち、処方成分を80℃で加熱し、溶解して、室温で冷却して外用医薬組成物を得た。この外用医薬組成物について、光による炎症を伴った、光による皮膚の黒化現象或いはソバカスに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのシミ、そばかすの予防及び改善効果を評価し※

メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤

プレドニゾン

ワセリン

桑白皮のエッセンス

1 重量部

5 重量部

3 重量部

0.1 重量部

1 重量部

0.2 重量部

8 重量部

81.7 重量部

\*【0030】＜実施例46～55＞以下に示す処方化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、シミ、そばかすに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのシミ、そばかすの予防及び改善効果を評価してもらった。評価基準は、評点2：著しい改善、評点1：明らかな改善、評点0.5：わずかな改善、評点0：改善なしの基準である。結果の平均評点を表5に示した。本発明のメラニン産生抑制剤であるコウジ酸及びメラノサイトのデンドライトの伸長抑制効果のあるキウニンの成熟種子乾燥物、広豆根及び/又は山豆根の乾燥根茎、ショウブの乾燥根茎、アキカラマツの乾燥根茎、オウレンの乾燥根茎、緑豆の乾燥果実、甘松の乾燥根茎、甘松香の乾燥根茎、オウバクの樹皮、モモノハの乾燥葉のエッセンスを含有する化粧水は、シミ、そばかすの改善に効果のあることが認められた。ここで言うエッセンスとは、各種植物体の乾燥部位をメタノールで抽出し、溶媒を除去したものである。

※てもらった、表6に示す。評価基準は、評点2：著しい改善、評点1：明らかな改善、評点0.5：わずかな改善、評点0：改善なしの基準である。本発明のメラニン産生抑制剤である桑白皮のエッセンス及びメラノサイトのデンドライトの伸長抑制効果のあるキウニンの成熟種子乾燥物、広豆根及び/又は山豆根の乾燥根茎、ショウブの乾燥根茎、アキカラマツの乾燥根茎、オウレンの乾燥根茎、緑豆の乾燥果実、甘松の乾燥根茎、甘松香の乾燥根茎、オウバクの樹皮、モモノハの乾燥葉のエッセンスを含有する外用医薬組成物は、光による炎症を伴った、光による皮膚の黒化現象或いはソバカスに対して著効のあることが認められた。ここで言うエッセンスとは、各種植物体の乾燥部位をメタノールで抽出し、溶媒を除去したものである。

1 重量部

1 重量部

97 重量部

1 重量部

\*は、表6に示す。

【0033】

【表6】

実施例	メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤	平均評点
実施例56	キウニンのエッセンス	1.40
実施例57	大豆根及び又は山豆根のエッセンス	1.29
実施例58	ショウブのエッセンス	1.11
実施例59	アキオラヤツのエッセンス	1.31
実施例60	オウレンのエッセンス	1.26
実施例61	緑豆のエッセンス	1.29
実施例62	甘松のエッセンス	1.39
実施例63	甘松香のエッセンス	1.41
実施例64	オオバクのエッセンス	0.99
実施例65	モモノハのエッセンス	1.38

\*【0034】

【発明の効果】本発明によれば、皮膚の美白に好適な、取り分け、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段であるメラノサイトのデンドライト伸長抑制作用を有するエッセンスとメラニン産生抑制剤とを含有し美白作用を増強する物質及び美白作用を有する皮膚外用剤を提供することが出来る。

\*

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターマコード (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

K 4 C 2 0 6

31/05

31/05

31/192

31/192

31/195

31/195

31/197

31/197

31/201

31/201

31/353

31/353

31/355

31/355

31/366

31/366

31/375

31/375

31/4375

31/4375

31/455

31/455

31/7034

31/7034

33/04

33/04

35/50

35/50

35/78

35/78

H  
J  
C  
F  
K  
D  
N  
Q  
T  
V  
U  
A  
E

38/00

45/06

45/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 K 37/02

Fターム(参考) 4C083 AA071 AA111 AA112 AA122  
AB032 AB111 AC022 AC102  
AC112 AC122 AC152 AC251  
AC301 AC302 AC442 AC471  
AC472 AC482 AC581 AC621  
AC841 AC842 AC851 AD092  
AD152 AD352 AD391 AD411  
AD412 AD641 AD642 AD661  
CC04 CC05 DD23 DD31 EE16  
4C084 AA01 AA02 AA20 DC31 MA63  
NA05 ZA891 ZC021  
4C086 AA01 AA02 BA14 BA17 BA18  
BA19 CA01 CB22 EA04 EA07  
HA08 HA25 MA03 MA04 MA63  
NA05 ZA89 ZC02  
4C087 AA01 AA02 BB58 MA02 MA63  
NA05 ZA89 ZC02  
4C088 AA06 AB12 AB13 AB14 AB23  
AB25 AB26 AB32 AB34 AB38  
AB40 AB43 AB45 AB51 AB55  
AB59 AB60 AB62 AB66 AB77  
AB80 AB86 AB88 AC04 AC11  
AC13 BA09 CA05 MA06 MA63  
NA05 ZA89 ZC02  
4C206 AA01 AA02 CA17 CA19 DA02  
DA04 DB21 FA45 MA03 MA04  
MA83 NA05 ZA89 ZC02

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**